

as current conception of occupational medicine. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi* 2017; 3 (52): 77-87.

5. Plyukhin A.Ye., Burmistrova T.P., Postnikova L.V., Kovaleva A.S. Pneumoconiosis in modern industrial conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2013; 7: 22-27.

6. Kundiev Yu.I., Basanets A.V. Pneumoconiosis: epidemiology, early diagnostics, prophylaxis. Kyiv. 2012; 192 p.

7. Guidance for assessing occupational health risks for workers. Organi-

zational and methodological foundations, principles and criteria for evaluation. Guidance. R 2.2. 1766-03. Moscow. 2003; 24 p.

8. Shpagina L.A., Poteryaeva E.L., Kotova O.S. et al. Actual problems of pulmonology in modern occupational practice. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2015; 9: 11-14.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>.

10. Lui H., Tang Z., Yang Y. et al. Identification and classification of high risk groups Coal Workers' Pneumoconiosis using on artificial neural network based on occupational histories: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2009; 29 (8): 366.

Надійшла до редакції 10.07.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. А. Мацегора,  
дата рецензії 05.09.2018

УДК 616.379-008.64-06:616.12-005.4:616.132.2-004.6:616.839

О. А. Степура<sup>1, 2</sup>, Г. Б. Маньковський<sup>3</sup>

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ НАЯВНІСТЮ КАРДІАЛЬНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ТА ВИРАЖЕНІСТЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ СУДИН

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна,

<sup>2</sup> Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій  
НАН України», Київ, Україна,

<sup>3</sup> Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії  
МОЗ України, Київ, Україна

УДК 616.379-008.64-06:616.12-005.4:616.132.2-004.6:616.839

Е. А. Степура<sup>1, 2</sup>, Г. Б. Маньковський<sup>3</sup>

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАЛИЧИЕМ КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,  
Киев, Украина,

<sup>2</sup> Государственное научное учреждение «Центр инновационных медицинских технологий  
Национальной академии наук Украины», Киев, Украина,

<sup>3</sup> Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ  
Украины, Киев, Украина

Цель работы — изучить взаимосвязь между кардиальной автономной нейропатией и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Обследовано 63 пациента с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, из них 48 мужчин и 15 женщин. Всем пациентам было проведено пять кардиоваскулярных тестов, коронаровентрикулографию и стандартный оральный глюкозотолерантный тест.

Найдена отрицательная взаимосвязь между количеством пораженных атеросклерозом коронарных сосудов и вариабельностью сердечного ритма при выполнении пробы Вальсальвы и приростом диастолического артериального давления при проведении пробы с изометрической нагрузкой.

**Ключевые слова:** кардиальная автономная нейропатия, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма.



## THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY AND THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

<sup>1</sup> Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine,<sup>2</sup> State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine,<sup>3</sup> Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a significant risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. However, an association between CAN and severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD) was not investigated.

**Objectives.** The aim of this study was to investigate the relationship of CAN and coronary stenosis in patients with clinical signs of CHD.

**Materials and methods.** We examined 63 patients, 48 men and 15 women with clinical symptoms of CHD (aged (61,79±1,18) years, BMI — (30,39±0,61) kg/m<sup>2</sup>) (data are presented everywhere as mean ± SEM). All patients were performed 5 standard tests to diagnose CAN by Ewing, coronaroven-triculography, oral glucose tolerance test. The diagnosis of CAN was confirmed in patients with 3 positive tests. The data analysis by SPSS statistical package version 23.0 for Windows.

**Results.** CAN was diagnosed in 52.4% patients, diabetes mellitus type 2 was diagnosed in 15.9% patients. All patients were divided for 3 groups depending on the number of occluded coronary arteries — with lesions in 1, 2 or 3 arteries. We found negative correlation between the number of the coronary arteries with atherosclerotic lesions and impaired results of Valsalva maneuver reflecting parasympathetic dysfunction (OR=-0.23; p<0.05) and with the changes of diastolic blood pressure to isometric exercise (handgrip test) reflecting sympathetic dysfunction (OR=-0.2; p<0.05).

**Conclusion.** We found some relationship between the severity of coronary arteries stenosis and sympathetic and parasympathetic dysfunction in patients with CHD. These data can suggest the patho-genetic role of the impairment of cardiovascular autonomic regulation in the progression of atherosclerosis of coronary arteries.

**Key words:** cardiac autonomic neuropathy, coronary heart disease, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — одна з основних причин смертності населення в усьому світі й в Україні, зокрема і серед пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) [1]. Як відомо, існують традиційні та нетрадиційні, а також модифіковані й немодифіковані фактори ризику виникнення ІХС. До традиційних факторів ризику виникнення ІХС належать ЦД, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, вік пацієнтів, а до нетрадиційних — знижений литковобрахіальний індекс, мікроальбумінурія, показники хронічного запалення (С-реактивний протеїн, інтерлейкін-6 тощо), підвищення рівня інсуліну, метаболічний синдром, ожиріння, порушення комплексу інтимамедіа та ін. [2]. Сьогодні основними напрямками лікування вчені вважають вплив на фактори ризику, пошук підходів лікування до нововиявлених факторів ризику. Оскільки як

кардіальна автономна нейропатія (КАН), так і ІХС мають спільні фактори ризику, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, паління, можливо, існує зв'язок між цими патологічними станами.

Кардіоваскулярна автономна нейропатія — вагомий фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смертності у хворих на ЦД [3]. Клінічними проявами КАН можуть бути тахікардія у стані спокою, ортостатична гіпотензія, знижена толерантність до фізичних навантажень, безсимптомні форми ішемії міокарда [4]. При КАН уражаються парасимпатичний і симпатичний відділи автономної нервової системи, що призводить до автономного дисбалансу та QT-дисперсії, що, у свою чергу, може спричинити фатальні серцеві аритмії та раптову коронарну смертність. Розповсюдженість без-

симптомних форм ішемії міокарда серед пацієнтів з ЦД коливається від 12 до 34 % [5]. Саме безбольові інфаркти міокарда є основною причиною раптової коронарної смерті у хворих на ЦД, тому що несвоєчасна діагностика і розпізнання ішемії та інфаркту міокарда призводить до втрати часу на діагностику, вчасне лікування та прогноз для пацієнтів. У дослідженні DIAD, де взяли участь 1123 пацієнти, дослідники встановили, що КАН є предиктором безбольової ішемії міокарда у хворих на ЦД 2 типу [6]. Найчастіше КАН у хворих на ЦД є недіагностованим ускладненням. Тому розповсюдженість КАН залишається недостатньо вивченою проблемою і потребує більшої уваги як від ендокринологів, так і кардіологів.

Розповсюдженість автономної дисфункції у хворих на ІХС також вивчено фрагментарно.



**Метою** нашого дослідження було вивчити взаємозв'язок між наявністю КАН та вираженістю атеросклеротичного ушкодження коронарних судин.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводилося на базі кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України, клініки для дорослих. Нами було обстежено 63 пацієнти з клінічними проявами ІХС, із них 48 чоловіків і 15 жінок.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність клінічних симптомів ІХС, підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення: наявність в анамнезі даних про ЦД і порушення вуглеводного обміну у вигляді предіабету, наявність миготливої аритмії, штучного водія ритму, проліферативної ретинопатії, частоті екстрасистолії.

Пацієнти при підготовці до кардіоваскулярного тесту (КВТ) не приймали за 24 год до обстеження лікарських препаратів, які впливають на артеріальний тиск (АТ) і частоту серцевих скорочень, не палили, не споживали кави та міцного чаю.

З метою виключення впливу циркадних ритмів КВТ проводили зранку, у затишній кімнаті, при температурі приміщення 22–24 °С.

Виконували 5 тестів за Ewing і програмний метод «Полі-Спектр-ритм. NET». В основі КВТ лежить дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP). Методика проведення тестів у програмі адаптована

згідно з переглядом конференції з діабетичної нейропатії, яка відбулася в Торонто [7].

У програмі реалізована оцінка КВТ у балах і вказані коефіцієнти всіх проб. Максимальна оцінка кожної проби 2 бали, максимальна оцінка всіх проб 10 балів, за допомогою яких можна виявити наявність і ступінь ураження парасимпатичного або симпатичного відділу вегетативної нервової системи або їхню комбінацію. У пацієнтів, у яких було 3 позитивні проби і більше із 5, установлювали діагноз КАН [8; 9].

Оскільки пацієнти мали скарги, характерні для ІХС, після проведення навантажувальних тестів був установлений діагноз ІХС. Усім пацієнтам з діагностичною метою була проведена коронарорентрографія (КВГ). Ангіографія коронарних судин виконана на апаратах Philips Alura та Siemens Artis Zee трансрадіальним і трансфеморальним доступами. У результаті проведення КВГ було виявлено атеросклеротичні ураження коронарних судин. Усі пацієнти розподілені на три групи з ураженням однієї, двох або трьох коронарних судин. У 9 пацієнтів виявлені інтактні коронарні судини.

Кожному пацієнтові був проведений стандартний глюкозотолерантний тест (ГТТ) з 75 г глюкози, пацієнтам з надмірною масою було введено глюкозу із розрахунку 1 г на 1 кг маси тіла. Перед проведенням тесту пацієнти не споживали їжу за 10 год, не палили, не займалися тяжкою фізичною працею, не мали станів і захворювань, які впливають на вуглеводний обмін, а також напередодні та у день дослідження не приймали ліки, які можуть вплинути на рівень

глюкози в крові. Брали венозну кров натще, потім пацієнт випивав протягом 5 хв 75 г глюкози, розведеної у 200–250 мл води. Повторно рівень глюкози у венозній крові вимірювали через 2 год.

У кожному зразку крові пацієнта визначали рівень глюкози та інсуліну натще й через 2 год після споживання глюкози. Показник інсуліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA, EIA-2935), виробник DRG (Німеччина), у Центральній науково-дослідній лабораторії НМАПО імені П. Л. Шупика, свідоцтво про державну реєстрацію № 10326/011.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS, версія 23 для Windows. Дані вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Нами було обстежено 63 пацієнти з клінічними проявами ІХС. Середній вік пацієнтів становив  $(61,79 \pm 1,18)$  року, індекс маси тіла (ІМТ) —  $(30,39 \pm 0,61)$  кг/м<sup>2</sup>, об'єм талії —  $(102,45 \pm 1,45)$  см, рівень глюкози натще —  $(6,05 \pm 0,14)$  ммоль/л, рівень глюкози через 2 год після навантаження глюкозою —  $(8,04 \pm 0,38)$  ммоль/л. Рівень інсуліну натще дорівнював  $21,83$  мкМО/мл, через 2 год після навантаження глюкозою —  $(53,26 \pm 3,19)$  мкМО/мл, HbA1c —  $(5,78 \pm 0,13)$  %, індекс НОМА —  $5,89 \pm 0,37$ , креатинін —  $(96,43 \pm 2,72)$  ммоль/л (дані представлені як середнє значення  $\pm$  похибка середнього). Демографічні дані пацієнтів залежно від кількості ушкоджених коронарних судин представлені в табл. 1.

Як бачимо з табл. 1, при порівнянні трьох груп пацієнти не



Характеристика пацієнтів залежно від кількості уражених атеросклерозом судин, M±m

Показник	Односудинне ураження, n=26	Двосудинне ураження, n=17	Трисудинне ураження, n=11
Вік, роки	59,58±1,85	60,18±2,53	67,64±2,06
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,79±1,00	30,13±0,97	28,95±1,20
Об'єм талії, см	101,00±2,65	99,82±2,25	102,73±2,96
Глюкоза натще, ммоль/л	6,28±0,25	5,69±0,14	5,99±0,42
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	8,12±0,68	8,32±0,51	7,50±0,97
Інсулін натще, мкМО/мл	18,13±1,31	25,12±3,06	24,35±2,63
Інсулін через 2 год, мкМО/мл	34,39±2,47	64,04±5,51	80,39±3,75
Індекс НОМА	5,11±0,47	6,25±0,71	6,81±1,32
Холестерин, ммоль/л	4,88±0,26	4,97±0,34	4,94±0,39
НbA1c, %	5,80±0,29	5,74±0,12	5,88±0,21
Креатинін, ммоль/л	97,31±4,97	97,75±5,04	96,20±5,71

мали вірогідної різниці за ІМТ, об'ємом талії, показниками ГТТ, індексом НОМА, рівнем холестерину, креатиніну та НbA1c.

Отримали лише вірогідні дані різниці віку між пацієнтами з трисудинним ураженням та односудинним і двосудинним ураженнями ( $p < 0,05$ ). Рівень інсуліну натще у пацієнтів з односудинним ушкодженням вірогідно відрізнявся з групами з дво- та трисудинним ураженнями ( $p < 0,05$ ).

Знайдено високовірогідні дані різниці між рівнем інсуліну через 2 год під час ГТТ між пацієнтами з односудинним і дво- та трисудинним ушкодженнями ( $p < 0,0001$ ) та вірогідну різницю між дво- та трисудинним ураженнями ( $p < 0,05$ ).

Цукровий діабет 2 типу був виявлений у 15,9 % хворих, предіабет (порушені толерантність до вуглеводів і глікемія натще) у 49,2 %, нормоглікемія — у решти 34,9 % хворих на ІХС.

У 52,4 % хворих на ІХС було діагностовано КАН. Серед пацієнтів з односудинним ураженням КАН виявлена у 53,8 % пацієнтів, з двосудинним ураженням — у 47,1 %, з трисудинним ураженням коронарних артерій — у 54,5 % пацієнтів;  $p > 0,05$  (рис. 1).

Нами знайдено позитивний кореляційний зв'язок між атеросклеротичним ураженням коронарних судин і рівнем інсуліну через 2 год після навантаження глюкозою під час проведення ГТТ В (95 % СІ = 14,41 (8,58/20,26);  $p < 0,0001$ ).

Також виявили негативну кореляцію між кількістю уражених атеросклерозом коронарних судин та ІМТ у хворих на ІХС В (95 % СІ = -1,3 (-2,57/-0,03);  $p = 0,045$ ) та оцінкою суми КВТ у балах В (95 % СІ = -0,48 (-0,9/-0,054);  $p = 0,028$ ).

При лінійному регресійному аналізі даних КВТ ми виявили негативний взаємозв'язок між кількістю атеросклеротично уражених судин та ВСР при проведенні проби Вальсальви В (95 % СІ = -0,23 (-0,46/-0,002);  $p = 0,048$ ) і приростом діастолічного АТ при виконанні проби з ізометричним скороченням В (95 % СІ = -0,2 (-0,37/-0,037);  $p = 0,018$ ). Дані аналізу взаємозв'язку окремих КВТ і кількості уражених атеросклерозом коронарних артерій представлені у табл. 2.

Таким чином, ми дослідили взаємозв'язок між кількістю уражених атеросклерозом коронарних артерій у хворих на ІХС і вираженістю парасимпатичної дисфункції, виявленої за допомогою проби Вальсальви, та симпатичної дисфункції, встановленої за допомогою проби з ізометричним скороченням.

Раніше було повідомлено, що знижені показники ВСР пов'язані, в основному, із парасимпатичною дисфункцією. Наприклад, у дослідженні J. Науао встановлено знижені показники ВСР, а саме парасим-

патичної дисфункції, у пацієнтів з множинним судинним ураженням коронарних судин [10].

Однак вчені нещодавно встановили, що як частотні, так і індексні показники ВСР пов'язані з ангиографічно підтвердженим атеросклерозом коронарних судин, і більш сильний

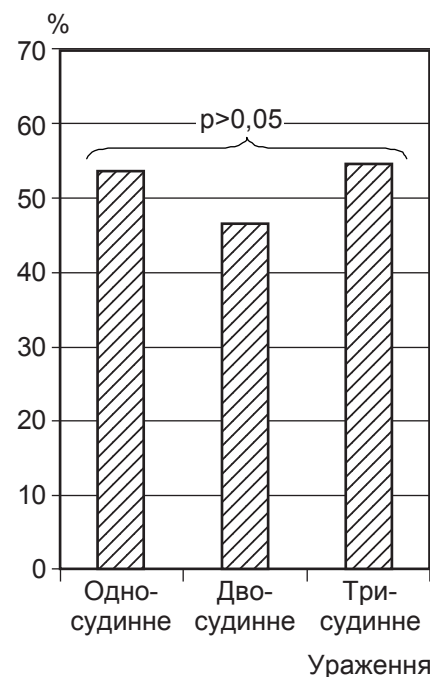


Рис. 1. Розповсюдженість кардіальної автономної нейропатії серед пацієнтів з одно-, дво- та трисудинним ураженнями коронарних судин



**Взаємозв'язок між результатами кардіоваскулярних тестів  
і кількістю уражених атеросклерозом коронарних судин  
у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, В (95 % ДІ)**

Кардіоваскулярні тести	Показник В (95 % ДІ)	Показник р
Коефіцієнт R-R (проба з глибоким диханням)	0,021 (-0,029/0,071)	0,41
Коефіцієнт R-R, бали (проба з глибоким диханням)	-0,019 (-0,2/0,16)	0,83
Коефіцієнт 30 : 15 (ортостатична проба)	0,023 (-0,195/0,242)	0,83
Коефіцієнт 30 : 15, бали (ортостатична проба)	0,032 (-0,194/0,259)	0,78
Коефіцієнт Вальсальви (проба Вальсальви)	0,147 (-0,09/0,382)	0,22
Коефіцієнт Вальсальви, бали (проба Вальсальви)	-0,23 (-0,46/-0,002)	0,048
Зниження систолічного АТ (ортостатична проба)	-0,46 (-3,63/2,72)	0,78
Зниження систолічного АТ, бали (ортостатична проба)	-0,32 (-0,14/0,07)	0,53
Приріст діастолічного АТ (проба з ізометричним скороченням)	1,76 (-0,3/3,82)	0,09
Приріст діастолічного АТ, бали (проба з ізометричним скороченням)	-0,2 (-0,37/-0,037)	0,018

зв'язок виявили у пацієнтів з високим ризиком за шкалою Framingham Risk Score й у пацієнтів з ЦД [11].

Дослідники встановили взаємозв'язок між КАН і повторними кардіоваскулярними захворюваннями (КВЗ) у хворих на ЦД 2 типу. У цьому дослідженні вчені показали, що у пацієнтів з повторними КВЗ були вірогідно нижчі показники коефіцієнта Вальсальви і коефіцієнта 30 : 15, а також вони мали в анамнезі артеріальну гіпертензію, діабетичну нефропатію, вірогідно вищі показники систолічного АТ, співвідношення альбумін-креатинін та тригліцеридів [12].

У метааналізі S. Hillebrand показала не тільки зв'язок зниженої ВСР з повторними КВЗ, а й на 32–45 % більший ризик виникнення першого кардіоваскулярного нападу у популяції без відомих КВЗ [13].

У нашому дослідженні, на відміну від інших, ми використали аналіз ВСР на основі 5 КВТ за допомогою короткотривалого запису ЕКГ і більш детально обстежили пацієнтів на наявність порушень вуглеводного обміну, що допомогло виявити переважну більшість пацієнтів з предіабетом, що та-

кож може впливати на результати досліджень автономної нервової системи.

Таким чином, можна припустити, що у пацієнтів з ІХС й атеросклеротичним ураженням коронарних судин наявні порушення парасимпатичної та симпатичної автономної нервової системи. Тому для ранньої діагностики і профілактики ускладнень ІХС цим пацієнтам рекомендовано дослідження автономної нервової системи, а також обстеження з метою виявлення порушень вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** кардіальна автономна нейропатія, ішемічна хвороба серця, кардіоваскулярні тести, варіабельність серцевого ритму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Руководство по кардиологии. Киев: Морион, 2008. 1422 с.
2. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective" / N. DePace et al. *Heart international*. 2014. Vol. 9, № 2. P. 37–44.
3. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 1–24.
4. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment / A. S. Balcioglu et

al. *World J. of Diabetes*. 2015. Vol. 6, № 1. P. 80–91.

5. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V. L. Fisher et al. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2017. Vol. 10. P. 419–434.

6. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: a randomized controlled trial / L. H. Young et al. *JAMA*. 2009. Vol. 301, № 15. P. 1547–1555.

7. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S. Tesfaye et al. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, № 10. P. 2285–2293.

8. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone et al. *Diabetes Metabolism research and reviews*. 2011. Vol. 27, № 7. P. 639–653.

9. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui et al. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, № 1. P. 136–154.

10. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity / J. Hayano et al. *Circulation*. 1990. Vol. 81. P. 1217–1224.

11. Additive value of heart rate variability in predicting obstructive coronary artery disease beyond Framingham Risk / H. R. Li et al. *J. Circulation*. 2016. Vol. 80, № 2. P. 494–501.

12. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy predicts recurrent cardiovascular disease in patients with



diabetes mellitus type 2 / S. A. Cha et al. *Plos One*. 2016. Vol. 11, № 10. P. e0164807.

13. Heart rate variability and first cardiovascular event in population without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose response meta-regression / S. Hillebrand et al. *EP Europace*. 2013. Vol. 15, № 5. P. 742–749.

#### REFERENCES

1. Kovalenko V.N. Rukovodstvo po kardyolohyy [Guide to cardiology]. Kyev, Moryon 2008. 1422 p.

2. DePace N., Mears J., Yayac M. et al. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective". *Heart international* 2014; 9 (2): 37-44.

3. Serhiyenko V., Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes* 2018; 9 (1): 1-24.

4. Balcioglu A.S., Muderrisoglu H. et al. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. of Diabetes* 2015; 6 (1): 80-91.

5. Fisher V.L., Tahrani A.A. et al. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2017; 10: 419-434.

6. Young L.H., Wackers F.G., Chuyn D.A. et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: The DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301 (15): 1547-1555.

7. Tesfaye S., Boulton A.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285-2293.

8. Spallone V., Zigler D. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metabolism research and reviews* 2011; 27 (7): 639-653.

9. Pop-Busui R., Boulton A. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 136-154.

10. Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224.

11. Li H.R., Lu T.M., Cheng H.M. et al. Additive value of heart rate variability in predicting obstructive coronary artery disease beyond Framingham Risk. *J. Circulation* 2016; 80 (2): 494-501.

12. Cha S.A., Yun J.S., Lim T.S. et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy predicts recurrent cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus type 2. *Plos One* 2016; 11 (10): e0164807.

13. Hillebrand S., Gast K.B., Mutsert R. et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in population without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose response meta-regression. *EP Europace* 2013; 15 (5): 742-749.

Надійшла до редакції 14.06.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. А. Є. Поляков,  
дата рецензії 05.09.2018

УДК 649.3:658.512:615.875:615.015.3

Л. Ю. Філіпова<sup>1</sup>, Т. В. Стоєва<sup>2</sup>, О. В. Зубаренко<sup>2</sup>,  
Л. І. Зубарева<sup>1</sup>, Н. Б. Мацюк<sup>2</sup>

## МОДЕЛЮВАННЯ РЕЦЕПТУРНИХ КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ПРОДУКТІВ ДИТЯЧОГО ХАРЧУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

<sup>1</sup> Відокремлений підрозділ Національного університету біоресурсів і природокористування України «Науково-дослідний та проектний інститут стандартизації і технологій екобезпечної та органічної продукції», Одеса, Україна,

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 649.3:658.512:615.875:615.015.3

Л. Ю. Филиппова<sup>1</sup>, Т. В. Стоева<sup>2</sup>, А. В. Зубаренко<sup>2</sup>, Л. И. Зубарева<sup>1</sup>, Н. Б. Мацюк<sup>2</sup>  
МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕЦЕПТУРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ПРОДУКТОВ ДЕТСКОГО ПИТАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

<sup>1</sup> Обособленное подразделение Национального университета биоресурсов и природопользования Украины «Научно-исследовательский и проектный институт стандартизации и технологий экобезопасной и органической продукции», Одесса, Украина,

<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Приведены результаты изучения совместности функционально-технологических и физико-химических характеристик составляющих разработанных рецептур продуктов лечебно-профилактического назначения. Проанализирована взаимосвязь основных составляющих продуктов с заданными свойствами на этапе научного моделирования в соответствии с принципами пищевой комбинаторики, технологии производства и диетотерапии.

© Л. Ю. Філіпова, Т. В. Стоєва, О. В. Зубаренко та ін., 2018

